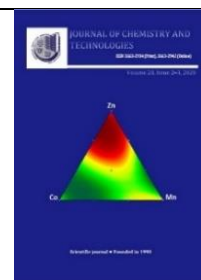




Journal of Chemistry and Technologies

pISSN 2663-2934 (Print), ISSN 2663-2942 (Online)

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>



UDC 547.567.5

SOME REACTIONS OF *N*-{3-[(ARYL-1-SULFONYL)IMINO]-6-OXOCYCLOHEXA-1,4-DIENE-1-YL}BENZAMIDES

Svetlana A. Konovalova,¹ Anatoly P. Avdeenko^{1,*} Igor Yu. Yakymenko²

¹ Donbas State Engineering Academy, 72 Akademichna Str., Kramatorsk-13, 84313, Ukraine

² Ukrainian State University of Chemical Technology, 8 Gagarin Av., Dnipro, 49005, Ukraine

Received 9 November 2020; accepted 18 November 2020; available online 9 January 2021

Abstract

N-{3-[(Aryl-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl}benzamides have been synthesized by the reaction of the corresponding *N*-(4-oxocyclohexa-2,5-diene-1-ylidene)arylsulfonamides with *N*-chloramides with a ratio of reagents 1:2 in a solution of propan-2-one in the presence of triethylamine. The products of addition of hydrogen halides with the entry of halogen atoms in position 4 or 5 of the quinoid ring have been obtained as a result of hydrochlorination and hydrobromination of *N*-{3-[(aryl-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl}benzamides. The possibility of hydrohalogenation and thiocyanation of these benzamides is determined by a steric factor. The presence of bulk substituents in the quinoid ring does not allow the introduction of a halogen atom in the 2 position of the quinoid ring. The product of aromatization of the quinoid cycle, *N*-{2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]phenyl}-4-methylbenzamide, was only obtained as a result of the action of hydrogen halides on 4-methyl-*N*-{4,5-dimethyl-3-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl}benzamide. The thiocyanate ion addition product was obtained only for 4-chloro-*N*-{4-methyl-3-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl}benzamide, which has a free *ortho*-position relative to the carbonyl carbon of the quinoid ring. The activities *Insulysin inhibitor*, *CTGF expression inhibitor*, *Glutamyl endopeptidase II inhibitor*, *Transcription factor STAT3 inhibitor* are possible for the products of hydrohalogenation and thiocyanation of *N*-{3-[(aryl-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl}benzamides.

Keywords: benzamide; quinone imine; hydrochlorination; hydrobromination; thiocyanate addition; bioactivity; thiocyanate; addition of hydrogen halides.

ДЕЯКІ РЕАКЦІЇ *N*-{3-[(АРИЛ-1-СУЛЬФОНІЛ)ІМІНО]-6-ОКСОЦИКЛОГЕКСА-1,4-ДІЕН-1-ІЛ}БЕНЗАМІДІВ

Світлана О. Коновалова,¹ Анатолій П. Авдєєнко,¹ Ігор Ю. Якименко²

¹Донбаська державна машинобудівна академія, вул. Академічна, 72, Краматорськ-13, 84313, Україна

²ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», пр. Гагаріна, 8, Дніпро, 49005, Україна

Анотація

N-{3-[(Арил-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензаміди синтезовано за реакцією відповідних *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)арилсульфонамідів з *N*-хлорамідами зі співвідношенням реагентів 1:2 у розчині пропан-2-ону за присутності триетиламіну. У результаті гідрохлорування і гідробромовання *N*-{3-[(арил-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів отримано продукти приєднання галогеноводнів зі входженням атомів галогену у положення 4 або 5 хіноїдного ядра. Можливість перебігу гідрогалогенування і роданування даних бензамідів визначається стеричним фактором. Наявність об'ємних замісників у хіноїдному ядрі не дозволяє ввести атом галогену у 2 положення хіноїдного ядра – в результаті дії галогеноводнів на 4-метил-*N*-{4,5-диметил-3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамід отримано тільки продукт ароматизації хіноїдного циклу – *N*-{2-гідрокси-3,4-диметил-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)аміно]феніл}-4-метилбензамід. Продукт приєднання тіоціанат-іону отримано тільки для 4-хлор-*N*-{4-метил-3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензаміду, який має вільне *ortho*-положення по відношенню до карбонільного атому Карбону хіноїдного ядра. Для продуктів гідрогалогенування і роданування *N*-{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів прояв активностей *Insulysin inhibitor*, *CTGF expression inhibitor*, *Glutamyl endopeptidase II inhibitor*, *Transcription factor STAT3 inhibitor*.

Ключові слова: бензамід; хінонімін; гідрохлорування; гідробромовання; приєднання тіоціанату; біологічна активність; тіоціанат; приєднання галогеноводнів.

Corresponding author: tel.: +380660261079; e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua

© 2020 Oles Honchar Dnipro National University

doi: 10.15421/082026

НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ N-{3-[(АРИЛ-1-СУЛЬФОНИЛ)ИМИНО]-6-ОКСОЦИКЛОГЕКСА-1,4-ДИЕН-1-ИЛ}БЕНЗАМИДОВ

Светлана А. Коновалова,¹ Анатолий П. Авдеенко,¹ Игорь Ю. Якименко²

¹Донбасская государственная машиностроительная академия, ул. Академическая, 72, Краматорск-13, 84313, Украина

²ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», пр. Гагарина, 8, Днепр, 49005, Украина

Аннотация

N-{3-[(Арил-1-сульфонил)имино]-6-оксоциклогекса-1,4-диен-1-ил}бензамиды синтезированы по реакции соответствующих N-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)арилсульфонамидов с N-хлорамидами с соотношением реагентов 1:2 в растворе пропан-2-она в присутствии триэтиламина. В результате гидрохлорирования и гидробромирования N-{3-[(арил-1-сульфонил)имино]-6-оксоциклогекса-1,4-диен-1-ил}бензамидов получены продукты присоединения галогеноводородов с вхождением атомов галогена в положение 4 или 5 хиноидного ядра. Возможность гидрогалогенирования и роданирования данных бензамидов определяется стерическим фактором. Наличие объемных заместителей в хиноидном ядре не позволяет ввести атом галогена во 2 положение хиноидного ядра – в результате действия галогеноводородов на 4-метил-N-{4,5-диметил-3-[(4-метилбензен-1-сульфонил)имино]-6-оксоциклогекса-1,4-диен-1-ил}бензамид получен только продукт ароматизации хиноидного цикла – N-{2-гидрокси-3,4-диметил-5-[(4-метилбензен-1-сульфонил)амино]фенил}-4-метилбензамид. Продукт присоединения тиоцианат-иона получен только для 4-хлор-N-{4-метил-3-[(4-метилбензен-1-сульфонил)имино]-6-оксоциклогекса-1,4-диен-1-ил}бензамида, который имеет свободное *орто*-положение по отношению к карбонильному атому углерода хиноидного ядра. Для продуктов гидрогалогенирования и роданирования N-{3-[(арилсульфонил)имино]-6-оксоциклогекса-1,4-диен-1-ил}бензамидов возможно проявление активностей *Insulysin inhibitor*, *CTGF expression inhibitor*, *Glutamyl endopeptidase II inhibitor*, *Transcription factor STAT3 inhibitor*.

Ключевые слова: бензамид; хинонимин; гидрохлорирование; гидробромирование; присоединение тиоцианата; биологическая активность; тиоцианат; присоединение галогеноводородов.

Вступ

Останнім часом особливу увагу у світі приділяють пошуку нових лікарських препаратів – це дуже довготривала і трудомістка процедура. На першому етапі таких досліджень важливе значення мають умови синтезу необхідних сполук, оскільки складність процедури отримання цільових сполук може знівелювати їх значну біологічну активність.

Зараз у клінічній розробці знаходиться значна кількість ліків і ліків-кандидатів, що містять атоми галогену [1]. Багато природних сполук, що містять у своїй структурі галогени, показують високу біологічну активність [2]. Деякі сполуки з атомами галогенів у своєму складі виявляють канцерогенні властивості [3], показують пестицидну [4], інсектицидну, фунгіцидну та гербіцидну активності [5]. Галоїдаміни та похідні на їх основі використовуються для створення синтетичних фармакологічно активних сполук, зокрема, нейролептиків, транквілізаторів, спазмолітиків, ноотропів, антигістамінних препаратів тощо [6].

Одним з простих методів введення атомів галогенів являється галогенування [7–9] і гідрогалогенування [9] хиноїдних систем. Галогенування дозволяє отримати більш широкий спектр продуктів – продукти зі збереженням хиноїдної будови, продукти ароматизації, циклізації, але при цьому досить

складно контролювати процеси, що перебігають у реакційному середовищі [7; 9]. Гідрогалогенування дозволяє ввести атоми галогену в строго визначене положення, при цьому цільові продукти утворюються з великими виходами і практично не потребують перекристалізації [9].

Одним із простих методів отримання нових біологічно активних сполук на основі N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів є їх роданування, яке, в залежності від будови вихідного хіноніміну, дозволяє отримати як продукти приєднання тиоціанат-іону, так і продукти циклізації – похідні 5-аміно-1,3-бензоксазол-2-тіону або 5-аміно-1,3-бензоксатіол-2-ону [10]. Останні можуть проявляти імуномодельючу [11], антиокисну дію [12], виступати в якості інгібіторів ферментів моноаміноксидази, які вважаються корисними терапевтичними засобами і використовуються в клініці для лікування депресивних захворювань і хвороби Паркінсона [13]. Тиоціанат-іон має велике значення для біохімічних процесів в живих організмах [14]. Раніше були виділені природні сполуки, які містять тиоціанат-групу і проявляють високу біологічну активність [15]. Деякі синтезовані сполуки з тиоціанат-групою мають антимікробні властивості [16], проявляють гербіцидну, гіполіпідемічну, протиракову, протигрибкову, антимікробну активності [17].

Раніше було синтезовано нові похідні *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів – *N*-{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензаміди [18]. Бензамід та його похідні також проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема, протимікробну, знеболюючу, протизапальну, протипухлинну, серцево-судинну [19; 20], тому слід очікувати, що введення атомів галогенів або тіоціанат-групи до структури даних сполук може привести до розширення їх біологічної активності.

Слід зазначити, що реакційну здатність *N*-{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів раніше не досліджували. У зв'язку з цим, актуальним є встановлення особливостей гідрогалогенування і роданування *N*-{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів і отримання продуктів цих реакцій, які є потенційними біологічно активними сполуками.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian VXR-300 з робочою частотою 300 МГц відносно ТМС. ІЧ спектри записані на спектрометрі UR-20 в таблетках КВг. Аналіз чистоти вихідних сполук **1a**, **b**, **3**, **5** та продуктів їх реакцій проводили методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254. Для сполук **1a**, **b**, **3**, **5** в якості розчинника використовували хлороформ, елюент – система розчинників бензен-гексан, 10 : 1. Для сполук **2a**, **b**, **4a**, **b**, **6**, **7** в якості розчинника використовували пропан-2-он, елюент – система розчинників бензен-етилацетат, 10:1. Прояв УФ-світлом.

N*-{3-[(Арил-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензаміди **1a**, **b**, **3**, **5* синтезовано за реакцією відповідних *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)арилсульфонамідів з *N*-хлорамідами зі співвідношенням реагентів 1:2 у розчині пропан-2-ону за присутності триетиламіну за методикою [30].

4-Хлор-*N*-{3-[(4-хлорбензен-1-сульфоніл)іміно]-5-метил-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамід **1a**. Вихід 67 %, помаранчеві кристали, т. пл. 175–179 °С.

^1H ЯМР-спектр (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): *E*-ізомер, 2.17 (3H, с, Me^5), 7.55 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, J = 9.3), 7.57 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$, J = 9.0), 7.96 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, J = 9.3), 7.95 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$, J = 9.0), 8.05 (1H, роз.с, H^2), 8.94 (1H, роз.с, H^4), 9.15 (1H, роз.с, NH); *Z*-ізомер, 2.11 (3H, с, Me^5), 6.82 (1H, роз.с, H^4), 7.55 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, J = 9.3), 7.57

(2H, д, $\text{H}^{3,5}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$, J = 9.0), 7.96 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, J = 9.3), 7.97 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$, J = 9.0), 9.02 (1H, роз.с, H^2), 9.09 (1H, роз.с, NH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 53.32, Н 3.19, Cl 15.85, N 6.15, S 7.10. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 53.46, Н 3.14, Cl 15.78, N 6.23, S 7.14.

4-Метил-*N*-{5-метил-3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамід **1b**. Вихід 55 %, помаранчеві кристали, т. пл. 210–211 °С.

^1H ЯМР-спектр (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): *E*-ізомер, 2.18 (3H, с, Me^5), 2.44 (3H, с, Me, Ts), 2.46 (3H, с, Me, 4-TolCO), 7.34 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, Ts, J = 9.3), 7.35 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, 4-TolCO, J = 9.0), 7.82 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, Ts, J = 9.3), 7.91 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, 4-TolCO, J = 9.0), 8.06 (1H, роз.с, H^2), 8.95 (1H, роз.с, H^4), 9.09 (1H, роз.с, NH); *Z*-ізомер, 2.10 (3H, с, Me^5), 2.44 (3H, с, Me, Ts), 2.46 (3H, с, Me, 4-Tol), 6.83 (1H, роз.с, H^4), 7.34 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, Ts, J = 9.3), 7.35 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, 4-TolCO, J = 9.0), 7.76 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, Ts, J = 9.3), 7.96 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, 4-TolCO, J = 9.0), 9.02 (1H, роз.с, H^2), 9.09 (1H, роз.с, NH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 64.52, Н 5.00, N 6.95; S 7.78. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 64.69, Н 4.94, N 6.86; S 7.85.

N*-{4-Метил-3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}-4-хлорбензамід **3*. Вихід 65 %, яскраво-жовті кристали, т. пл. 232–235 °С.

^1H ЯМР-спектр (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 2.14 (3H, с, Me^4), 2.44 (3H, с, Me, Ts), 6.60 с (1H, H^5), 7.32 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, Ts, J = 9.3), 7.57 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$, J = 9.0), 7.82 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, Ts, J = 9.3), 7.95 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$, J = 9.0), 8.96 (1H, роз.с, NH), 9.11 (1H, с, H^2).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 58.76, Н 4.07, Cl 8.19, N 6.62; S 7.55. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 58.81, Н 4.00, Cl 8.27, N 6.53; S 7.48.

4-Метил-*N*-{4,5-диметил-3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамід **5**. Вихід 85 %, яскраво-помаранчеві кристали, т. пл. 228–229 °С.

^1H ЯМР-спектр (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 2.09 (3H, с, Me^5), 2.11 (3H, с, Me^4), 2.44 (3H, с, Me, Ts), 2.45 (3H, с, Me, 4-TolCO), 7.32 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, Ts, J = 8.1), 7.33 (2H, д, $\text{H}^{3,5}$, 4-TolCO, J = 7.8), 7.82 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, Ts, J = 8.1), 7.97 (2H, д, $\text{H}^{2,6}$, 4-TolCO, J = 7.8), 9.04 (1H, роз.с, NH), 9.08 (1H, с, H^2).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 65.45, Н 5.29, N 6.59, S 7.55. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 65.38, Н 5.25, N 6.63, S 7.59.

Загальна методика гідрохлорування *N*-{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів 1a, b, 3, 5. До розчину 0.6 ммоль вихідного бензаміду в 10 мл хлороформу пропускали осушений газоподібний хлороводень до знебарвлення розчину і залишали на добу за кімнатної температури. Після випаровування хлороформу осад декілька разів промивали водою.

4-Хлор-*N*-{4-хлор-5-[(4-хлорбензен-1-сульфоніл)аміно]-2-гідрокси-3-метилфеніл}бензамід 2a. Вихід 59 %, безбарвні кристали, т. пл. 200–202 °С.

¹H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 2.18 (3H, с, Me³), 7.31 (1H, с, H⁶), 7.60 (2H, д, H^{3,5}, 4-ClC₆H₄SO₂, J = 8.4), 7.64 (2H, д, H^{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 7.8), 7.66 (2H, д, H^{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 7.8), 8.00 (2H, д, H^{2,6}, 4-ClC₆H₄SO₂, J = 8.4), 9.49 (1H, с, NH), 9.90 (1H, с, NH), 10.01 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 49.53, Н 3.16, Cl 21.85, N 5.70, S 6.68. C₂₀H₁₅Cl₃N₂O₄S. Розраховано, %: С 49.45, Н 3.11, Cl 21.90, N 5.77, S 6.60.

4-Хлор-*N*-{3-хлор-2-гідрокси-4-метил-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)аміно]феніл}бензамід 4a. Вихід 89 %, безбарвні кристали, т. пл. 220–221 °С.

¹H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 1.93 (3H, с, Me⁴), 2.35 (3H, с, Me, Ts), 7.12 с (1H, H⁶), 7.35 (2H, д, H^{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 8.1), 7.52 (2H, д, H^{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 8.1), 7.62 (2H, д, H^{3,5}, Ts, J = 8.4), 7.99 (2H, д, H^{2,6}, Ts, J = 8.4), 9.56 (1H, с, NH), 9.76 (1H, роз.с, NH), 9.97 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 54.27, Н 3.95, Cl 15.18, N 5.98, S 6.82. C₂₁H₁₈Cl₂N₂O₄S. Розраховано, %: С 54.20, Н 3.90, Cl 15.24, N 6.02, S 6.89.

***N*-{2-Гідрокси-3,4-диметил-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)аміно]феніл}-4-метилбензамід 6.** Вихід 52 %, безбарвні кристали, т. пл. 196–198 °С.

¹H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 1.80 (3H, с, Me³), 2.05 (3H, с, Me⁴), 2.35 (3H, с, Me, Ts), 2.39 (3H, с, Me, 4-TolCO), 7.02 (1H, с, H⁶), 7.32 (2H, д, H^{3,5}, Ts, J = 7.8), 7.33 (2H, д, H^{3,5}, 4-TolCO, J = 8.1), 7.51 (2H, д, H^{2,6}, 4-TolCO, J = 8.1), 7.90 (2H, д, H^{2,6}, Ts, J = 7.8), 9.06 (1H, роз.с, NH), 9.34 (1H, роз.с, NH), 9.97 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 65.15, Н 5.72, N 6.64, S 7.45. C₂₃H₂₄N₂O₄S. Розраховано, %: С 65.07, Н 5.70, N 6.60, S 7.55.

Загальна методика гідробромовування *N*-{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогек-

са-1,4-дієн-1-іл}бензамідів 1a, b, 3, 5. До розчину 0.6 ммоль вихідного бензаміду в 10 мл етанової кислоти додавали 0.1 мл 47 %-го водного розчину бромоводню. Реакційну суміш перемішували при нагріванні до 80 °С до знебарвлення розчину. Осад, що випадав, відфільтровували і промивали водою.

***N*-{4-Бром-2-гідрокси-3-метил-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)аміно]феніл}-4-метилбензамід 2b.** Вихід 66 %, безбарвні кристали, т. пл. 218–220 °С.

¹H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 2.24 (3H, с, Me³), 2.35 (3H, с, Me, Ts), 2.39 (3H, с, Me, 4-TolCO), 7.33 (1H, с, H⁶), 7.35 (2H, д, H^{3,5}, Ts, J = 7.8), 7.55 (2H, д, H^{3,5}, 4-TolCO, J = 7.5), 7.69 (2H, д, H^{2,6}, 4-TolCO, J = 7.5), 7.89 (2H, д, H^{2,6}, Ts, J = 7.8), 9.55 (1H, с, NH), 9.68 (1H, с, NH), 9.95 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 53.88, Н 4.28, Br 16.45, N 5.78, S 6.49. C₂₂H₂₁BrN₂O₄S. Розраховано, %: С 53.99, Н 4.33, Br 16.33, N 5.72, S 6.55.

***N*-{3-Бром-2-гідрокси-4-метил-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)аміно]феніл}-4-хлорбензамід 4b.** Вихід 66 %, безбарвні кристали, т. пл. 231–233 °С.

¹H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 1.99 (3H, с, Me⁴), 2.36 (3H, с, Me, Ts), 7.11 с (1H, H⁶), 7.34 (2H, д, H^{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 8.1), 7.53 (2H, д, H^{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 8.1), 7.61 (2H, д, H^{3,5}, Ts, J = 8.4), 7.99 (2H, д, H^{2,6}, Ts, J = 8.4), 9.59 (1H, с, NH), 9.76 (1H, роз.с, NH), 10.03 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 49.54, Н 3.51, Br+Cl 22.51, N 5.42, S 6.39. C₂₁H₁₈BrClN₂O₄S. Розраховано, %: С 49.48, Н 3.56, Br 15.67, Cl 6.95, N 5.49, S 6.29.

Загальна методика роданування *N*-{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів 1a, b, 3, 5. До розчину 0.6 ммоль вихідного бензаміду в 10 мл етанової кислоти додавали 1.12 ммоль KCNS. Реакційну суміш перемішували при нагріванні до 80 °С протягом 30 хв. Потім до розчину додавали воду. Осад, що випадав, відфільтровували і промивали водою.

2-Гідрокси-6-метил-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)аміно]-3-(4-хлорбензамідо)-феніл тиоціанат 7. Вихід 87 %, кремкові кристали, т. пл. 234–235 °С.

¹H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 1.89 (3H, с, Me⁴), 2.36 (3H, с, Me, Ts), 7.08 с (1H, H⁶), 7.36 (2H, д, H^{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 7.5), 7.57 (2H, д, H^{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 7.5), 7.62 (2H, д, H^{3,5}, Ts, J = 8.1), 7.99 (2H, д, H^{2,6}, Ts, J = 8.1), 9.74

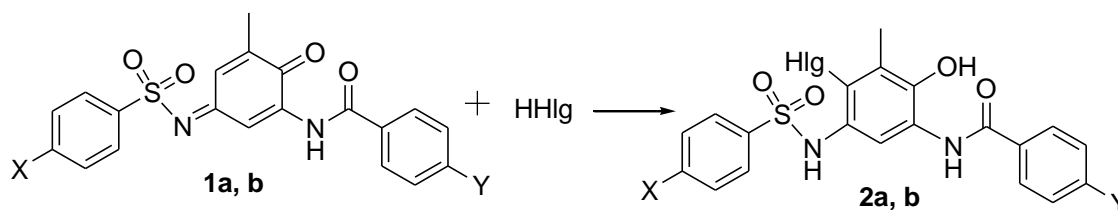
(1H, c, NH), 9.83 (1H, роз.с, NH), 10,33 (1H, c, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 54.08, Н 3.69, Cl 7.35, N 8.72, S 13.07. C₂₂H₁₈ClN₃O₄S₂. Розраховано, %: С 54.15, Н 3.72, Cl 7.27, N 8.61, S 13.14.

Результати та їх обговорення

Гідрохлорування *N*-{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів, які мають хіноїдне ядро і які можна розглядати як *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни, проводили газоподібним хлороводнем, гідробромовання – 47 %-ним водним розчином бромоводню. Згідно з літературними даними гідрогалогенування *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів приводить до ароматизації хіноїдного циклу з входженням атома галогену у *орто*-положення до карбонільного атома Карбону [7; 21], *орто*-положення до імінного атома Карбону [22] хіноїдного ядра або до замісника біля атома Нітрогену хіноїдного ядра [23], що

обумовлено впливом замісників у хіноїдному ядрі і біля атома Нітрогену хіноїдного ядра. У результаті гідрогалогенування вихідних хінонімінів **1a, b** отримано продукти **2a, b** зі входженням атома галогену до положення 4 хіноїдного ядра (схема 1), що можливо для *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмімінів тільки при зайнятих *орто*-положеннях по відношенню до карбонільного атома Карбону хіноїдного ядра за проведення реакції в жорстких умовах [7]. Положення атома галогену встановлено на основі даних спектрів ЯМР ¹H. Хімічні зсуви протону H⁶ сполук **2a, b** (δ 7.31 і 7.33 м.ч., відповідно) відрізняються незначною мірою, а синглет протонів метильної групи амінофенольного ядра Me³ в спектрі сполуки **2b** (δ 2.24 м.ч.) знаходиться в більш слабкому полі у порівнянні зі сполукою **2a** (δ 2.18 м.ч.), що обумовлено впливом атома Броду, який знаходиться в *орто*-положенні до метильної групи Me³ в ароматичному ядрі [7; 21].



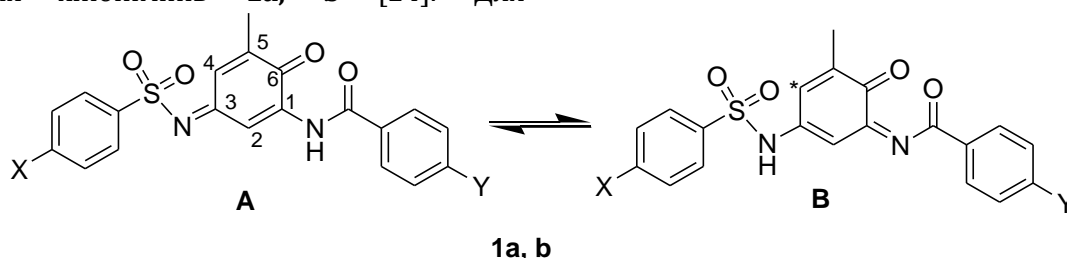
1: X=Y=Cl (a), X=Y=Me (b); 2: X=Y=Hlg=Cl (a), X=Y=Me, Hlg=Br(b).

Scheme 1. Hydrohalogenation of *N*-{3-[(aryl-1-sulfonyl)imino]-5-methyl-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl}benzamides **1a, b**

Схема 1. Гідрогалогенування *N*-{3-[(арил-1-сульфоніл)іміно]-5-метил-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів **1a, b**

Отримання продуктів **2a, b** в результаті гідрогалогенування хінонімінів **1a, b** без застосування жорстких умов можна пояснити можливістю утворення таутомерних форм вихідних хінонімінів **1a, b** [24]. Для

таутомерної форми **B** положення 4 хіноїдного ядра є найбільш активним для входження атома галогену при гідрогалогенуванні (схема 2).



Scheme 2. Tautomeric forms of *N*-{3-[(aryl-1-sulfonyl)imino]-5-methyl-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl}benzamides **1a, b**

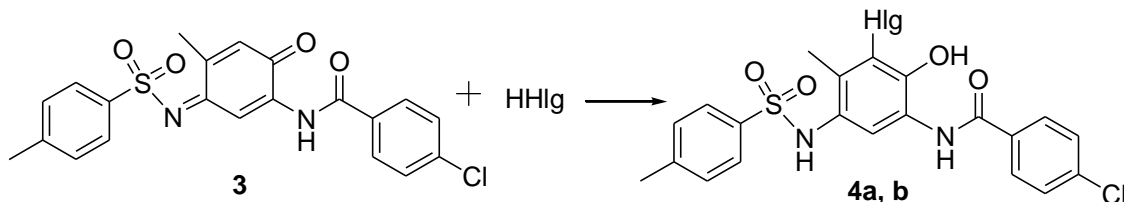
Схема 2. Таутомерні форми *N*-{3-[(арил-1-сульфоніл)іміно]-5-метил-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів **1a, b**

У результаті гідрогалогенування хіноніміну **3** отримано продукти **4a, b** (схема 3), будову яких підтверджено за допомогою

даних елементного аналізу і спектрів ЯМР ¹H. Хімічні зсуви протону H⁶ сполук **4a, b** (d 7.12 і 7.11 м.ч., відповідно) майже не відрізняються,

а синглет протонів метильної групи амінофенольного ядра Me⁴ в спектрі сполуки **4b** (d 1.99 м.ч.) знаходиться в більш слабкому полі у порівнянні зі сполукою **4a** (d 1.93 м.ч.), що, як і у випадку сполук **2a, b**, обумовлено впливом атома Броду, який знаходиться в *орто*-положенні до метильної групи Me⁴ в

ароматичному ядрі. Крім того, для N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів наявності хоча б одного вільного *орто*-положення по відношенню до карбонільного атома Карбону хіноїдного ядра характерно приєднання галогеноводнів із входженням атома галогену до цього положення [7; 21].



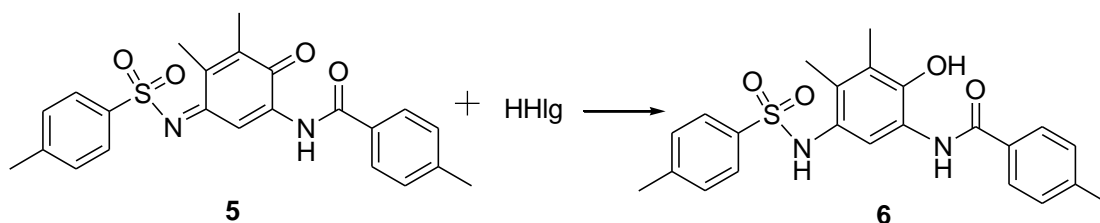
4: Hlg=Cl (a), Hlg=Br(b).

Scheme 3. Hydrohalogenation of 4-chloro-N-(4-methyl-3-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl)benzamide **3**

Схема 3. Гідрогалогенування 4-хлор-N-{4-метил-3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензаміду **3**

При спробах гідрохлорування і гідробромовання хіноніміну **5** було отримано одну і ту саму сполуку. За даними елементного аналізу і спектрів ЯМР ¹H було встановлено, що це N-{2-гідрокси-3,4-диметил-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)-аміно]феніл}-4-метилбензамід **6** (схема 4). В спектрі ЯМР ¹H сполуки **6** присутній один синглет протону H⁶ при δ 7.02 м.ч. і три синглети за δ 9.06, 9.34, 9.97 м.ч., які

відповідають двом групам NH і групі OH відповідно. Таким чином встановлено, що при дії галогеноводнів на хінонімін **5** перебігає тільки процес ароматизації хіноїдного циклу без приєднання атома галогену, що обумовлено стеричними перешкодами – положення 2 хіноїдного ядра вихідного хіноніміну **5** екрановано об'ємними замісниками Ts і 4-Tol(CO)NH.

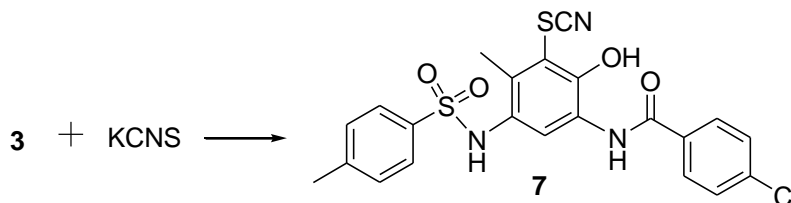


Scheme 4. Interaction of 4-methyl-N-(4,5-dimethyl-3-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl)benzamide **5** with hydrogen halides

Схема 4. Взаємодія 4-метил-N-{4,5-диметил-3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензаміду **5** з галогеноводнями

З метою отримання продуктів роданування було досліджено реакцію сполук **1a, b, 3, 5** з роданідом калію. У результаті продукт реакції – тіоціанат **7** вдалося виділити лише для

хіноніміну **3** (схема 5). У випадку хінонімінів **1a, b, 5** з реакційної маси були виділені вихідні хіноніміни.



Scheme 5. Thiocyanation of 4-chloro-N-(4-methyl-3-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl)benzamide **3**

Схема 5. Роданування 4-хлор-N-{4-метил-3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензаміду **3**

Будову тіоціанату **7** встановлено на основі даних елементного аналізу, спектрів ЯМР ^1H і ІЧ-спектроскопії. У спектрі ЯМР ^1H присутній один синглет протону H^6 за δ 7.08 м.ч. і три синглети за δ 9.74, 9.83, 10.33 м.ч., які відповідають двом групам NH і групі OH відповідно. В ІЧ-спектрі присутнє поглинання при 1656 см^{-1} , що відповідає зв'язку $\text{C}^6\text{-N}(\text{H})$, інтенсивна смуга поглинання при 2035 см^{-1} , що відповідає групі -SCN [25; 26], 3120 см^{-1} – групі OH , 3320 см^{-1} – групі NH .

Для хінонімінів **1a**, **b**, **5** приєднання тіоціанат-іону у вільне положення 2 або 4 хіноїдного ядра неможливе через стеричні перешкоди, оскільки воно екрановано об'ємними замісниками. Хінонімін **3** має в своїй структурі вільне *орто*-положення по відношенню до карбонільного атома Карбону хіноїдного ядра, тому для нього отримано продукт роданування. Раніше при родануванні N -заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів у більшості випадків було отримано похідні 1,3-бензоксатиол-2-онів, які утворюються в результаті циклізації продукту приєднання тіоціанат-іону. Проміжні продукти приєднання тіоціанат-іону було виділено тільки у процесі роданування N -(*n*-толіл)-1,4-бензохінонмоноіміну, який має низький окисно-відновний потенціал, що грає важливу роль для роданування хіноїдних систем [27]. Введення фрагменту $\text{Ar}(\text{CO})\text{NH-}$ до хіноїдного ядра має сприяти зниженню окисно-відновного потенціалу хіноніміну [28], тому для хіноніміну **3**, який має в своїй структурі групу $4\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CO})\text{NH-}$, отримано продукт приєднання тіоціанат-іону без його подальшої циклізації.

Аналіз потенційної біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS [29] показав, що для продуктів гідрогалогенування і роданування N -{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів можливий прояв активностей *Insulysin inhibitor*, *CTGF expression inhibitor*, *Glutamyl endopeptidase II inhibitor*, *Transcription factor STAT3 inhibitor*.

Висновки

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що при гідрогалогенуванні і родануванні N -{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів можливість перебігу процесів визначається стеричним фактором. Наявність фрагменту $\text{Ar}(\text{CO})\text{NH-}$ в хіноїдному циклі даних бензамідів

сприяє зниженню їх окисно-відновного потенціалу, що дозволяє виділити продукт приєднання тіоціанат-іону. Для продуктів гідрогалогенування і роданування N -{3-[(арилсульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів можливий прояв активностей *Insulysin inhibitor*, *CTGF expression inhibitor*, *Glutamyl endopeptidase II inhibitor*, *Transcription factor STAT3 inhibitor*.

Bibliography

- [1] Halogen atoms in the modern medicinal chemistry: hints for the drug design / M. Z. Hernandez, S. M. T. Cavalcanti, D. R. M. Moreira [at al.] // *Curr. Drug Targets*. – 2010. – Vol. 11, N 3. – P. 303–3014.
- [2] Gribble G.W. Natural Organohalogens: A New Frontier for Medicinal Agents? / G.W. Gribble // *J. Chem. Educ.* – 2004. – Vol. 81, N 10. – P. 1441–1449.
- [3] Molecular Mechanism of Metal-Independent Decomposition of Organic Hydroperoxides by Halogenated Quinoid Carcinogens and the Potential Biological Implications / C.-H. Huang, F.-R. Ren, G.-Q. Shan [at al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 2015. – Vol. 28, N5. – P. 831–837.
- [4] Авдеенко А.П. Хинонимини: от противораковых препаратов до молекулярных компьютеров / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова. – Краматорск: ДГМА, 2018. – 516 с.
- [5] Konovalova, S. Biological Activity of Halogen-Containing Derivatives of N-Substituted Quinone Imines / S. Konovalova, A. Avdeenko // *Biointerface Res. Appl. Chem.* – 2020 – Vol. 10, N 6. – P. 7070–7076.
- [6] Дмітрікова Л. В. N-алкілювання сульфонамідів дигалоїдалкілами в умовах електрофільного каталізу та перетворення алкільованих сполук / Л. В. Дмітрікова, С. Д. Коптева, В. І. Марков // *Вісник Дніпропетровського університету. Серія Хімія.* – 2016. – Т. 24, N 2. – С. 73–80.
- [7] Авдеенко А.П. Галогенирование N-замещенных *пара*-хинониминов и эфиров *пара*-хинонмонооксимов. V. Хлорирование и бромирование диалкилзамещенных N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова // *Журнал органической химии.* – 2006. – Т. 42, N 5. – С. 689–701.
- [8] Wang Y. Recent Advances in Direct Functionalization of Quinones / Y. Wang, S. Zhu, L.-H. Zou // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 2019, N 12. – P. 2179–2201.
- [9] Коновалова С. А. Синтез галогенсодержащих производных N-карбамоил-1,4-бензохинонмоноиминов / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // *Вопросы химии и химической технологии.* – 2017. – N 4. – С. 21–27.
- [10] Синтез производных 1,3-бензоксатиол-2-она на основе N-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) мочевины / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, В. В. Дьяконенко, С. В. Шишкина // *Журнал органической химии.* – 2020. – Т. 56, N 4. – С. 702–707.
- [11] Immunomodulatory Activities of the Benzoxathiole Derivative BOT-4-One Ameliorate Pathogenic Skin Inflammation in Mice / H. G. Lee, N. Cho, A. J. Jeong [at al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2016.– Vol. 136, N 1. – P. 107–116.

- [12] Vellasco W. T. Chemistry and Biological Activities of 1,3-Benzoxathiol-2-ones / W. T. Vellasco, C. R. B. Gomes, T. R. A. Vasconcelos // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 8, N 1. – P. 103–109.
- [13] Mostert S. Inhibition of monoamine oxidase by benzoxathiolone analogues / S. Mostert, A. Petzer, J. P. Petzer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, N 4. – P. 1200–1204.
- [14] Chandler J. D. Thiocyanate: a potentially useful therapeutic agent with host defense and antioxidant properties / J. D. Chandler, B. J. Day // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 84, N 11. – P. 1381–1387.
- [15] Recent advances in the chemistry of organic thiocyanates / T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea // *Chem. Soc. Rev.* – 2016. – Vol. 45, N3. – P. 494–505.
- [16] Synthesis, Crystal Structure, and Antimicrobial Properties of [Diaquabis(hexamethylenetetramine)diisothiocyanato-κN]nickel(II) Complex / C. D. Tabong, D. M. Yufanyi, A. G. Paboudam [at al.] // *Adv. Chem.* – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 5049718.
- [17] Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds with 1-Chloro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one and (Trimethylsilyl)isothiocyanate / Y. Ito, A. Touyama, M. Uku [at al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2019. – Vol. 67, N 9. – P. 1015–1018.
- [18] Безверхий Н. П. Взаимодействие N-арилсульфонилхинониминов с O-ацилбензгидроксамовыми кислотами / Н. П. Безверхий, И. Ю. Якименко, А. В. Харченко // *Вопросы химии и химической технологии.* – 2010. – №3. – С. 9–12.
- [19] Asif M. Pharmacological Potential of Benzamide Analogues and their Uses in Medicinal Chemistry // *Mod. Chem. Appl.* – 2016. – Vol. 4, N 4. – ID article 1000194.
- [20] Structure-activity relationship investigation of benzamide and picolinamide derivatives containing dimethylamine side chain as acetylcholinesterase inhibitors / X.-h. Gao, L.-b. Liu, H.-r. Liu [at al.] // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 33, N 1. – P. 110–114.
- [21] Гидрогалогенирование N-ацетил(арил)-1,4-бензохинонмоноиминов / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, О. Н. Лудченко [и др.] // *Журн. орган. химии.* – 2011. – Т. 47, N 2. – С. 223–237.
- [22] Бурмистров К.С. Реакция бромистого водорода с N-арил-1,4-бензохинонмоноиминами / К. С. Бурмистров, Н. В. Торопин, С. И. Бурмистров // *Журн. орган. химии.* – 1993. – Т. 29, N 6. – С. 1170–1174.
- [23] Бурмистров К. С. Необычное присоединение хлористого водорода к N-замещенным хинониминам / К. С. Бурмистров, Б. В. Мурашевич, Н. В. Торопин // *Журн. орган. химии.* – 2011. – Т. 47, N 1. – С. 140.
- [24] Пат. 84243 Україна, МПК G01N 31/22. Кислотнo-основний індикатор / Авдеєнко А.П., Коновалова С.О., Безверхий М.П. (Україна); заявник та патентовласник Донбаська державна машинобудівна академія; заявл. 07.05.2013; опубл. 10.10.2013 Бюл. № 11. – 3 с.
- [25] Bron M. Cyanate and thiocyanate adsorption at copper and gold electrodes as probed by in situ infrared and surface-enhanced Raman spectroscopy / M. Bron, R. Holze // *J. Electroanal. Chem.* – Vol. 385, N 1. – P. 105–113.
- [26] Following local light-induced structure changes and dynamics of the photoreceptor PYP with the thiocyanate IR label / L. Blankenburg, L. Schroeder, F. Habenstein [at al.] // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2019. – Vol. 21, N 12. – P. 6622–6634.
- [27] Взаимодействие N-(п-толил)-1,4-бензохинонмоноимина с роданистоводородной кислотой / К. С. Бурмистров, Н. В. Торопин, С. И. Бурмистров, В. М. Ничволода // *Журн. орган. химии.* – 1992. – Т. 28, N 9. – С. 1900–1904.
- [28] Quinone 1 e- and 2 e-/2 H+ Reduction Potentials: Identification and Analysis of Deviations from Systematic Scaling Relationships / M. T. Huynh, C. W. Anson, A. C. Cavell [at al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – Vol. 138, N 49. – P. 15903–15910.
- [29] Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource / D. A. Filimonov, A. A. Lagunin, T. A. Glorizova, [at al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – Vol. 50, N 3. – P. 444–457.
- [30] Амидирование N,N'-бис[арил(алкил)сульфонил]бензохинондииминов / Н. П. Безверхий, В. Д. Зинухов, М. М. Кремлев [и др.] // *Журн. орган. химии.* – 1984. – Т. 20, N 5. – С. 1040–1045.

References

- [1] Hernandes, M.Z., Cavalcanti, S.M.T., Moreira, D.R.M., de Azevedo, W.F., Junior, Leite, A.C.L. (2010). Halogen atoms in the modern medicinal chemistry: hints for the drug design *Curr. Drug Targets.*, 11(3), 303–314. <http://doi.org/10.2174/138945010790711996>
- [2] Gribble G.W. (2004). Natural Organohalogens: A New Frontier for Medicinal Agents? *J. Chem. Educ.*, 81(10), 1441–1449. <http://doi.org/10.1021/ed081p1441>
- [3] Huang, C.-H., Ren, F.-R., Shan, G.-Q., Qin, H., Mao, L., Zhu, B.-Z. (2015). Molecular Mechanism of Metal-Independent Decomposition of Organic Hydroperoxides by Halogenated Quinoid Carcinogens and the Potential Biological Implications. *Chem. Res. Toxicol.*, 28(5), 831–837. <http://doi.org/10.1021/tx500486z>
- [4] Avdeenko, A. P., Konovalova, S. A. (2018). [Quinone imines: from anti-cancer drugs to molecular computers: monograph]. Kramatorsk, Ukraine: DSEA. ISBN 978-617-7415-40-3; 978-966-379-835-6. (In Russian)
- [5] Konovalova, S., Avdeenko, A. (2020) Biological Activity of Halogen-Containing Derivatives of N-Substituted Quinone Imines. *Biointerface Res. Appl. Chem.*, 10(6), 7070–7076. <https://doi.org/10.33263/BRIAC106.70707076>
- [6] Dmitrikova, L. V., Kopteva, S. D., Markov, V. I. (2016). N-Alkylation of sulfonamides by alkyl halides in the presence of electrophilic catalysts and transformations of alkylated compounds. *Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry.*, 24(2), 73–80. <http://doi.org/10.15421/081610>
- [7] Avdeenko, A. P., Konovalova, S. A. (2006). Halogenation of N-substituted *para*-quinone monoimine and *para*-quinone monooxime esters: V. Chlorination and bromination of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines dialkyl-substituted in the quinoid ring. *Russ. J. Org. Chem.*, 42(5), 669–682. <https://doi.org/10.1134/S1070428006050058>
- [8] Wang, Y. Zhu, S. Zou, L.-H. (2019). Recent Advances in Direct Functionalization of Quinones. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019(12), 2179–2201. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900028>
- [9] Konovalova, S.A., Avdeenko, A.P., Lysenko, E.N. (2017). Synthesis of halogen derivatives of N-carbamoyl-1,4-

- benzoquinone monoimines. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, (4), 21–27. <http://vhht.dp.ua/wp-content/uploads/pdf/2017/4/Konovalova.pdf>
- [10] Konovalova, S.A., Avdeenko, A.P., D'yakonenko, V.V., Shishkina, S.V. (2020). Synthesis of 1,3-Benzoxathiol-2-one Derivatives from *N*-(4-Oxocyclohexa-2,5-diene-1-ylidene)ureas. *Russ. J. Org. Chem.*, 56(4), 613–619. <https://doi.org/10.1134/S1070428020040089>
- [11] Lee, H. G., Cho, N., Jeong, A. J., Li, Y.-C., Rhie, S.-J., Choi, J. S., Lee, K.-H., Kim, Y., Kim, Y.-N., Kim, M.-H., Pae, A. N., Ye, S.-K., Kim B.-H. (2016). Immunomodulatory Activities of the Benzoxathiole Derivative BOT-4-One Ameliorate Pathogenic Skin Inflammation in Mice. *J. Invest. Dermatol.*, 136(1), 107–116. <https://doi.org/10.1038/IJD.2015.384>
- [12] Vellasco, W. T., Gomes, C. R. B., Vasconcelos, T. R. A. (2011). Chemistry and Biological Activities of 1,3-Benzoxathiol-2-ones. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 8(1), 103–109. <http://doi.org/10.2174/157019311793979882>
- [13] Mostert S., Petzer A., Petzer J. P. (2016). Mostert S. Inhibition of monoamine oxidase by benzoxathiolone analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26(4), 1200–1204. <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.01.034>
- [14] Chandler, J. D., Day, B. J. (2012). Thiocyanate: a potentially useful therapeutic agent with host defense and antioxidant properties. *Biochem. Pharmacol.*, 84(11), 1381–1387. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.029>
- [15] Castanheiro, T., Suffert, J., Donnard, M., Gulea, M. (2016). Recent advances in the chemistry of organic thiocyanates. *Chem. Soc. Rev.*, 45(3), 494–505. <https://doi.org/10.1039/C5CS00532A>
- [16] Tabong, C. D., Yufanyi, D. M., Paboudam, A. G., Nono, K. N., Eni, D. B., Agwara, M. O. (2016). Synthesis, Crystal Structure, and Antimicrobial Properties of [Diaquabis(hexamethylenetetramine)diisothiocyanato-κN]nickel(II) Complex. *Adv. Chem.*, 2016, Article ID 5049718. <https://doi.org/10.1155/2016/5049718>
- [17] Ito, Y., Touyama, A., Uku, M., Egami, H., Hamashima, Y. (2019). Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds with 1-Chloro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one and (Trimethylsilyl)isothiocyanate. *Chem. Pharm. Bull.*, 67(9), 1015–1018. <https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00352>
- [18] Bezverhij, N. P., Jakimenko, I. Ju., Harchenko, A. V. (2010). Interaction of *N*-arylsulfonylquinone imines with *O*-acylbenzhydroxamic acids. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, (3), 9–12. (in Russian) <http://udhtu.edu.ua/public/userfiles/file/VHHT/2010/3/Bezverkhij.pdf>
- [19] Asif, M. (2016). Pharmacological Potential of Benzamide Analogues and their Uses in Medicinal Chemistry. *Mod. Chem. Appl.*, 4(4), ID article 1000194. <https://doi.org/10.4172/2329-6798.1000194>
- [20] Gao, X.-h., Liu, L.-b., Liu, H.-r., Tang, J.-j., Kang, L., Wu, H., Cui, P., Yan, J. (2018). Structure–activity relationship investigation of benzamide and picolinamide derivatives containing dimethylamine side chain as acetylcholinesterase inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 33(1), 110–114. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1399885>
- [21] Avdeenko, A. P., Konovalova, S. A., Ludchenko, O. N., Ledeneva, O. P., Vakulenko, A. V. (2011). Hydrohalogenation of *N*-Acetyl(aroyl)-1,4-benzoquinone Monoimines. *Rus. J. Org. Chem.*, 47(2), 214–229. <http://doi.org/10.1134/S1070428011020102>
- [22] Burmistrov, K. S., Toropin, N. V., Burmistrov, S. I. (1993). Reaction of hydrogen bromide with *N*-aryl-1,4-benzoquinonemonoimines. *Rus. J. Org. Chem.*, 29(6), 1170–1174. (in Russian)
- [23] Burmistrov, K. S., Murashevich, B. V., Toropin, N. V. (2011). Unusual addition of hydrogen chloride to *N*-substituted quinone imines. *Russ. J. Org. Chem.*, 47(1), 140. <https://doi.org/10.1134/S1070428011010180>
- [24] Avdeenko, A. P., Konovalova, C. O., Bezverkhyy, M. P. (2013). *Ukraine Patent No. 84243*. Kyiv, Ukraine. Ukrainian Institute of Industrial Property.
- [25] Bron, M., Holze, R. (1995). Cyanate and thiocyanate adsorption at copper and gold electrodes as probed by in situ infrared and surface-enhanced Raman spectroscopy. *J. Electroanal. Chem.*, 385(1), 105–113. [https://doi.org/10.1016/0022-0728\(94\)03765-U](https://doi.org/10.1016/0022-0728(94)03765-U)
- [26] Blankenburg, L., Schroeder, L., Habenstein, F., Błasiak, B., Kottke, T., Bredenbeck, J. (2019). Following local light-induced structure changes and dynamics of the photoreceptor PYP with the thiocyanate IR label. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 21(12), 6622–6634. <https://doi.org/10.1039/C8CP05399E>
- [27] Burmistrov, K. S., Toropin, N. V., Burmistrov, S. I., Nichvoloda, V. M. (1992). Interaction of *N*-(*p*-tolyl)-1,4-benzoquinone monoimine with thiocyanate acid. *Russ. J. Org. Chem.*, 28(9), 1900–1904. (In Russian)
- [28] Huynh, M. T., Anson, C. W., Cavell, A. C., Stahl, S. S., Hammes-Schiffer, S. (2016). Quinone 1 e⁻ and 2 e⁻/2 H⁺ Reduction Potentials: Identification and Analysis of Deviations from Systematic Scaling Relationships. *J. Am. Chem. Soc.*, 138(49), 15903–15910. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05797>
- [29] Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., Poroikov, V. V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 50(3), 444–457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
- [30] Bezverhij, N. P., Zinuhov, V. D., Kremlev, M. M., Kachanov, A. V., Litvinova, T. N. (1984). Amidation of *N,N'*-bis[aryl(alkyl)sulfonyl]benzoquinone diimines. *Russ. J. Org. Chem.*, 20(5), 1040–1045. (in Russian)